

Uso do cloprostenol para tratamento de infecção uterina em vacas sem corpo lúteo*

Use of cloprostenol for treatment of uterine infections in cows without corpus luteum

*Carlos Antônio Carvalho Fernandes,** Fabiana Cristina Varago,** Marilu Martins Gioso,** Bruno Campos de Carvalho,**
Marcos Wilson Vargas,**** Jairo Pereira Neves**

Resumo

Os objetivos da pesquisa foram caracterizar a ocorrência de infecções uterinas pós-puerperais em vacas leiteiras e avaliar a eficiência do cloprostenol sódico para tratamento de infecções uterinas pós-puerperais em vacas leiteiras, sem atividade ovariana luteal. Foram usadas 111 vacas de diferentes rebanhos com infecção uterina, associada ao útero totalmente involuído. O diagnóstico e classificação das endometrites foram baseados na característica da descarga vaginal por vaginoscopia. A mesma medida foi utilizada para avaliação da evolução do processo e eficiência do tratamento. De acordo com o grau de infecção, os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos e receberam via IM os seguintes tratamentos. T1 (n=15): 2 ml de solução salina; T2 (n=32): uma dose de 0,530mg de Cloprostenol; T3 (n=32): duas doses de 0,530mg de Cloprostenol com 24 horas de intervalo e T4 (n=32) duas doses de 0,530mg de Cloprostenol com 48 horas de intervalo. As vacas foram novamente avaliadas por vaginoscopia 15 a 20 dias mais tarde. A eficiência dos tratamentos foi comparada pelo teste de qui-quadrado (χ^2). A eficiência geral dos tratamentos, considerada a cura dos sinais clínicos foi de 6,67; 31,25; 50,00 e 37,50% para os grupos T1, T2, T3 e T4, respectivamente, sendo que todos os tratamentos foram igualmente eficientes ($P < 0,05$) em relação ao controle. Os resultados mostram que o cloprostenol pode ser utilizado no tratamento de infecções uterinas pós-puerperais em vacas sem corpo lúteo, estimulando diretamente a imunidade uterina.

Palavras-chave: bovino, prostaglandina, anestro, endometrite.

Abstract

The research aims to characterize the occurrence of uterine post-puerperal infections in dairy cows and evaluate the efficiency of protocols of Cloprostenol administration for the treatment of clinical post puerperal uterine infections in dairy cows with and without luteal ovarian activity. 111 cows of different herds were used, all presenting clinical endometritis, associated with an involuted uterus. The diagnosis and classification of the endometritis was based on vaginal discharge characteristic by vaginoscopy. The same measure was used to evaluate the evolution of the process and efficiency of treatment. According to the infection degree the animals had been randomized in four groups, and received IM treatments: T1 (n=15): 2ml of saline solution; T2 (n=32): only one dose of 0.530mg of Cloprostenol; T3 (n=32): 2 doses of 0.530mg of Cloprostenol 24 hours apart and T4 (n=32): 2 doses 0.530mg of Cloprostenol with interval of 48 hours. The cows were evaluated by vaginoscopy 15 to 20 days later. The treatments efficiency was compared by the chi-square test (χ^2). The general efficiency of treatments regarded as the healing of clinical signs was 6.67; 31.25; 50.00 e 37.50 for groups T1, T2, T3 and T4, respectively. In relation to the Control group T1 (not treated), all groups were more efficient ($P < 0.05$). The Cloprostenol can act in a direct way, in this case of animals without corpora lutea stimulating the uterine immunity. The results demonstrate that cloprostenol can be used in post puerperal uterine infections treatment in cows with absence of corpus luteum, directly stimulating uterine immunity.

Keywords: bovine, prostaglandin, anestrus, endometritis.

Introdução

As infecções uterinas são as principais enfermidades relacionadas com a reprodução em vacas, com alta prevalência principalmente em rebanhos leiteiros. Esta condição reduz a rentabilidade da atividade por afetar o desempenho reprodutivo dos animais, reduzir a produção leiteira e aumentar gastos com medicamentos e mão de obra (Fernandes, 2001).

As drogas mais utilizadas no tratamento das infecções uterinas são os antibióticos. A despeito da via de aplicação e do tipo de fármaco, existem sempre alguns inconvenientes; dentre eles pode-se incluir principalmente a sensibilidade variada dos micro-organismos às diferentes bases e os problemas relacionados diretamente com a saúde pública, pois resíduos de antibióticos são eliminados no leite, que neste período se torna impróprio para o consumo humano, acarretando em perda

*Recebido em 5 de fevereiro de 2014 e aceito em 12 de abril de 2014.

**Prof. Universidade José do Rosário Vellano – Rod. MG 179 – Km0 - 37130-000 – Alfenas-MG.

*** Pesquisador Embrapa Gado de Leite – Juiz de Fora-MG.

**** Mestrando Universidade José do Rosário Vellano.

Autor para correspondência: Carlos Antônio Carvalho Fernandes. E-mail: cacf@biotran.com.br.

expressiva da produção (Norell e Packham, 1992). Sendo assim, a pecuária moderna caminha em sentido contrário à utilização indiscriminada de antibióticos (Fernandes, 2001), tanto que, nos Estados Unidos, apenas um antibiótico é aprovado no tratamento de infecção uterina, o ceftiofur (Galvão, 2011).

Descobertas sobre os mecanismos de defesa uterina apontam os eicosanoides como as principais substâncias que modulam esta atividade. A partir disso vislumbra-se uma excelente oportunidade para estabelecimento de uma nova tecnologia de tratamento das afecções uterinas, pois os análogos da PGF-2a como o cloprostenol tem atividade sobre a produção dos eicosanoides no útero (Lewis, 2004). Este tratamento, se eficiente, apresenta algumas características de grande importância: não se relaciona com problemas de sensibilidade microbiana, é de fácil aplicação e, principalmente, não apresenta problemas de resíduos no leite, reduzindo as perdas com o descarte do produto e diminuindo os riscos à saúde humana. Trata-se de uma estratégia de tratamento que pode reduzir ou mesmo substituir os tratamentos convencionais que utilizam antibióticos, uma perspectiva muito interessante para a bovinocultura, especialmente a leiteira.

Assim sendo, os objetivos deste estudo foram caracterizar a ocorrência de infecções uterinas pós-puerperais em vacas leiteiras e verificar a eficiência do cloprostenol sódico em diferentes protocolos, no tratamento destas enfermidades em vacas sem corpo lúteo.

Material e métodos

O trabalho foi conduzido em seis propriedades rurais, produtoras de leite, localizadas na região Sul do estado de Minas Gerais e Norte do estado de São Paulo. A região possui clima mesotérmico temperado úmido com inverno seco (Cw, segundo classificação de Köppen-Geiger).

Os rebanhos trabalhados possuíam vacas da raça holandesa e mestiças, manejadas em regime de semiconfinamento. A alimentação básica consistiu em silagem de milho, caroço de algodão, polpa de citrus, feno de gramínea e ração concentrada, distribuída de acordo com a produção dos animais. Durante o período experimental de doze meses, as propriedades foram visitadas regularmente, em intervalos quinzenais, para exames ginecológicos realizados utilizando-se palpação retal, vaginoscopia e ultrassonografia (Scanner Falco – Esaote™, Maastricht- Holanda).

Os animais foram avaliados na fase pós-puerperal, sendo que as fêmeas a partir de 30 dias pós-parto foram submetidas à seguinte sequência de exames: palpação transretal para constatação de involução uterina e atividade ovariana, ultrassonografia para avaliação das estruturas ovarianas e vaginoscopia para verificação da porção cranial da vagina, óstio caudal cérvix e presença de corrimento anormal de origem uterina. Foi considerada com infecção uterina a fêmea que apresentava alteração na característica da secreção uterina. Esta secreção anormal foi classificada conforme descrito a seguir: grau 1 (catarral) – muco opaco ou com poucas estrias ou grumos de pus; grau 2 (mucopurulenta) – pus misturado ao muco e grau 3 (purulenta) – corrimento predominante de pus. A utilização desta classificação foi importante não somente pelo fato de que se relaciona com a gravidade do processo, mas também

para avaliar a evolução do processo após o tratamento, na reavaliação da eficiência do mesmo.

Foram utilizadas 111 vacas leiteiras com infecção uterina de diferentes graus de intensidade. A determinação de ausência de corpo lúteo (CL) foi caracterizada por palpação transretal e por avaliação ultrassonográfica.

Após o diagnóstico, de acordo com o grau de infecção, os animais foram distribuídos por sorteio de acordo com a Tabela 1. Para o tratamento foi utilizado o cloprostenol sódico na dose de 0,530mg/2ml (Ciosin® – Schering Plough, São Paulo - Brasil). A diferença no número de animais utilizados em cada grupo de tratamento se refere à ocorrência normal destes graus de infecção.

Tabela 1: Protocolo de tratamento de vacas de acordo com a classificação da infecção

Grupos experimentais	Animais N	Tipo de Infecção		
		1º Grau	2º Grau	3º Grau
Controle	15	5	5	5
1 dose	32	15	10	7
2 doses-24h de intervalo	32	15	10	7
2 doses-48h de intervalo	32	15	10	7
Total	111	50	35	26

Todos os animais foram reavaliados entre 15 e 20 dias após os tratamentos utilizando palpação retal, vaginoscopia e ultrassonografia. O aspecto da secreção uterina neste momento foi utilizado para se estabelecer o resultado do tratamento, sendo considerado: corrimento normal - cura, corrimento alterado em grau menor que o anterior - melhora clínica e corrimento alterado mantendo a classificação anterior - sem efeito.

Os animais que não apresentaram cura a cada tratamento foram remanejados para outro grupo. Foram comparadas entre os grupos de tratamento as seguintes variáveis: eficiência de cura clínica; eficiência de melhora clínica; tempo decorrido até o primeiro serviço; número de serviços por concepção e número de dias do tratamento até a concepção.

Para as variáveis quantitativas foram calculadas medidas de tendência central (média) e medidas de dispersão (desvio padrão) para dados obtidos nos grupos de tratamento e classes de animais. Nas análises estatísticas foram utilizados os testes de tuckey e qui-quadrado (χ^2) para comparar variáveis relativas à eficiência de cada tratamento nos diferentes grupos.

Resultados e discussão

Foram avaliadas 821 vacas leiteiras durante o período experimental, das quais 111 (13,52%) foram detectadas com infecção uterina pós-puerperal. Valores semelhantes aos descritos por Fernandes (2001) e Fernandes et al. (2001) para animais da mesma composição racial e sob manejo semelhante. Estes valores mostram que esta enfermidade é de elevada ocorrência e de grande importância em rebanhos leiteiros. A ocorrência e o percentual do tipo de infecção estão na Tabela 2.

Tabela 2: Ocorrência média e percentual dos diferentes tipos de infecção uterina de acordo com a característica do exsudato uterino avaliado por vaginoscopia

Tipo de Infecção	Número de animais	Percentual
Grau 1	55	49,55 ^a
Grau 2	34	30,63 ^b
Grau 3	22	19,82 ^b
Total	111	100,00

Letras diferentes na coluna diferem a 5% (χ^2).

No presente estudo, o maior percentual de animais afetados foi diagnosticado e classificado como portador de infecção grau 1, aquela mais branda ($P < 0,05$). Segundo Willians et al. (2005), as infecções uterinas mais leves são as mais frequentes, porém não menos importantes, e de acordo com Fernandes (2001), também levam a problemas de fertilidade e perdas econômicas.

A eficiência média dos tratamentos foi semelhante em relação à evolução para a melhoria clínica sem eliminação total dos sinais. Quando avaliada a cura clínica, os grupos tratados foram semelhantes entre si e superiores ao controle (Tabela 3). Segundo Fernandes (2001), esta deve ser considerada como evolução benéfica, pois indica que ocorreu redução das lesões, o que provavelmente ocasionará menos efeitos deletérios na reprodução futura.

Tabela 3: Eficiência média geral (número e percentual) dos tratamentos de infecção uterina em animais sem presença de corpo lúteo

Grupos experimentais	Animais N	Tipo de evolução		Melhora + Cura
		Melhora	Cura	
Controle	15	2 (13,33%) ^a	1 (6,67%) ^a	3 (23,33%) ^a
1 dose	32	5 (15,63%) ^a	10 (31,25%) ^b	15 (46,87%) ^b
2 doses-24h de intervalo	32	5 (15,63%) ^a	16 (50,00%) ^b	21 (65,63%) ^b
2 doses-48h de intervalo	32	8 (25,00%) ^a	12 (37,50%) ^b	20 (62,50%) ^b
Total	111	20 (18,02%)	39 (35,14%)	60 (50,05%)

Letras diferentes na coluna diferem a 5% (χ^2).

Tabela 4: Eficiência média geral (número e percentual) dos tratamentos de infecção uterina em animais sem corpo lúteo e diferentes graus de infecção uterina

Grupos experimentais	Animais N	Grau 1-N (%)		Grau 2 - N (%)		Grau 3 - N (%)	
		Cura	Melhora	Cura	Melhora	Cura	Cura
Controle	15 (5/5/5)	1 (20,00) ^a	1 (20,00)	0 (00,00) ^a	1 (20,00)	0 (00,00) ^a	
1 dose	32 (15/10/7)	6 (40,00) ^b	3 (30,00)	2 (20,00) ^b	2 (28,57)	2 (28,57) ^b	
2 doses-24h de intervalo	32 (15/10/7)	10 (66,67) ^c	3 (30,00)	4 (40,00) ^c	2 (28,57)	2 (28,57) ^b	
2 doses-48h de intervalo	32 (15/10/7)	7 (46,67) ^{b,c}	5 (50,00)	3 (30,00) ^{b,c}	3 (42,87)	2 (28,57) ^b	
Total	111 (50/35/26)	24 (48,00)	12 (34,29)	9 (25,71)²	8 (30,77)	6 (23,08)²	

Letras diferentes na coluna diferem a 5% (χ^2).

Foi observado que a regressão espontânea da infecção uterina é pouco frequente. Apenas 6,67% (1/15) dos animais apresentaram eliminação dos sinais, sem qualquer tratamento. É possível que em animais com corpo lúteo, os efeitos do cloprostenol seriam ainda maiores, pois além da habilidade que os análogos da PGF2a possuem em estimular diretamente os mecanismos de defesa uterina (Lewis, 2004), estes provocariam a lise do corpo lúteo e com redução de progesterona, que é conhecidamente benéfica na eliminação de enfermidade uterina (Kasimanickam et al., 2005). Os resultados indicam a possibilidade de tratamento eficiente de infecções uterinas, com cloprostenol, independentemente da existência de corpo lúteo. Alves et al. (2007) relatam sucesso no tratamento de infecções uterinas em vacas com útero totalmente envolvido e não ciclando, utilizando apenas uma dose de análogo da prostaglandina.

As infecções classificadas como menos severas apresentaram, além de maior ocorrência, melhores resultados de cura clínica aos tratamentos, quando estes são considerados em conjunto (Tabela 4).

Os animais cuja infecção uterina foi classificada como grau 1, não poderiam ter a avaliação classificada como "melhora", pois esta foi a forma mais branda de infecção a ser considerada. A única evolução positiva considerada possível foi a cura clínica, com desaparecimento dos sinais.

Para as infecções classificadas como grau 1 e 2, os tratamentos com a utilização de cloprostenol em uma ou duas doses foram igualmente eficientes em induzir a cura clínica, independentemente do intervalo de aplicação entre doses. A quantidade de animais dentro do grupo de infecção grau 3, que chegaram à cura clínica, foi semelhante nos 3 grupos tratados. No entanto, quando comparado aos animais dos outros grupos (grau 1 e 2), o tratamento com duas doses em intervalos de 24 horas foi inferior. Se forem consideradas as duas possibilidades de efeitos benéficos em relação à infecção uterina, ou seja, melhoria ou cura, todos os tratamentos testados foram eficientes ($P < 0,05$) em todas as classificações de infecções, em relação ao grupo controle. Nas infecções mais graves (grau 3), pode ser observada redução na eficiência de cura, porém aumento na ocorrência de melhoria, semelhante ao observado por Fernandes, (2001), visto que infecções mais leves estão relacionadas com o

menor grau de lesão endometrial e maior probabilidade de resposta benéfica aos tratamentos.

Como os animais somente foram inseminados após eliminação completa dos sinais clínicos, a eficiência dos tratamentos não influenciou no número de serviços por concepção (Tabela 5). No entanto, os tratamentos com cloprostenol reduziram o intervalo do tratamento até a concepção ($P < 0,05$, Tabela 5). Sheldon et al. (2008) e Gautam et al. (2010) recomendam o tratamento dos animais com endometrites clínicas

uma vez que em casos mais graves a incidência de cura espontânea é baixa e os danos ao endométrio podem diminuir a possibilidade desse animal se tornar gestante.

Tabela 5: Número de serviços por concepção e período de serviços em vacas sem corpo lúteo, nos diferentes tratamentos

Grupos experimentais	Animais N	Índice	
		Serviços/ Concepção	Intervalo tratamento - concepção (dias)
Controle	15	3,18 ± 1,56 ^a	119,32 ± 36,58 ^a
1 dose	32	2,92 ± 1,17 ^a	89,07 ± 26,22 ^b
2 doses-24h de intervalo	32	2,77 ± 0,95 ^a	75,90 ± 28,07 ^c
2 doses-48h de intervalo	32	2,80 ± 1,02 ^a	81,58 ± 30,03 ^{b,c}
Total	111	2,88 ± 1,09	87,11 ± 31,14^c

Letras diferentes na coluna diferem a 5% (Tuckey)

Alguns animais, mesmo após a eliminação dos sinais clínicos de infecção, demoraram a ser inseminados, pois ainda não se encontravam ciclando. A inseminação somente aconteceu quando os mesmos apresentaram atividade ovariana luteal cíclica. As vacas com infecções mais graves (grau 3), mesmo sendo inseminadas após a constatação da ausência de sinais clínicos e retorno à atividade cíclica, apresentaram menor fertilidade, ou seja, maior número de serviços por concepção e maior intervalo parto concepção. Para os animais que apresentavam infecção grau 1, o intervalo médio do tratamento à concepção em dias foi de 70,72, menor que os 95,87 e 108,13 dias observados no grupo com infecção grau 2 e 3, respectivamente. Similarmente, foram observadas diferenças ($P < 0,05$) no número de serviços por concepção nos animais que apresentaram infecção classificadas em diferentes graus, nos quais fêmeas apresentando infecção grau 1 receberam 2,08 serviços até a concepção, que foi menor que os 3,13 e 3,98

serviços necessários para concepção dos animais portadores de infecção grau 2 e 3 respectivamente.

A partir da metodologia utilizada, é possível que os animais portadores de infecções mais graves (2 e 3), na ocasião da inseminação, apesar de clinicamente saudáveis, ainda não houvessem recuperado a higidez uterina do ponto de vista microbiológico. Ao entrarem em atividade reprodutiva, o ambiente uterino se tornou progesterônico devido à formação do corpo lúteo. É sabido que a progesterona tem efeito deletério na capacidade do útero em eliminar os agentes causadores da infecção (Ferreira et al., 2000; Kasimanickam et al., 2005). Sendo assim, a ação da progesterona somada à presença de um agente estranho dentro do útero, o sêmen, podem ter levado a um atraso no estabelecimento da higidez uterina, que fez com que mais inseminações fossem necessárias e um tempo maior transcorresse até que os animais se tornassem gestantes. Segundo

Marques Júnior (2011), existe uma forte correlação entre os achados na avaliação da secreção cervicovaginal e os resultados de cultura bacteriana, histopatologia e citologia uterina, exames considerados complementares para o diagnóstico de infecções uterinas. No entanto, nenhuma técnica de avaliação microbiológica do útero foi realizada durante o estudo.

Conclusões

As infecções uterinas pós-puerperais são de elevada ocorrência em vacas leiteiras, principalmente as de 1º grau. O cloprostenol é eficiente no tratamento da infecção uterina em vacas sem corpo lúteo e em promover a eliminação dos sinais clínicos e antecipar a concepção.

A utilização de duas doses de cloprostenol (0,27mg/ml) se mostrou o tratamento mais eficiente, independentemente do intervalo entre as aplicações.

Referências

- ALVES, B.F.L.; FERNANDES, C. A. C.; OLIVEIRA, E.R.; FIGUEIREDO, A.C.S.; VASCONCELOS, T.D.; VIANA, J.H.M.; GIOSO, M. M. Tratamento de infecções uterinas em bovinos com cloprostenol. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TECNOLOGIA DE EMBRIÕES, 21. 2007 *Anais...Porto Alegre-RS: UFRGS-MV*, 2007. v. 35, p.1062.
- FERNANDES, C.A.C. Infecções uterinas em bovinos. *A Hora Veterinária*, v. 21, p. 27-35, 2001.
- FERNANDES, C.A.C.; COSTA, D.S.; VIANA, J.H.M. Impacto da retenção de placenta sobre a performance reprodutiva de vacas leiteiras. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v. 25, p. 26-30, 2001.
- FERREIRA, A. M.; SÁ, W.F.; VIANA, J.H.M.; FERNANDES, C.A.C.; FREITAS, C. Corpo Lúteo Persistente Associado a Infecção Uterina em Vacas Leiteiras. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, v. 7, n. 1, p. 25-28, 2000.
- GALVÃO, K. Identifying and Treating Uterine Disease in Dairy Cows. In: Florida Dairy Production Conference, 47. 2011. *Proceedings...Gainesville – Florida*, p. 21-29.
- GAUTAM, G; NAKAO, T.; KOIKE, K.; LONG, S.T.; YUSUF, M.; RANASINGHE, R.M.S.B.K.; HAYASHI, A. Spontaneous recovery or persistence of postpartum endometritis and risk factors for its persistence in Holstein cows. *Theriogenology*, v. 73, p. 168-179, 2010.
- KASIMANICKAM, R.; DUFFIELD, T.F.; FOSTER, C.J.; GARTLEY, C.J.; LESLIE, K.E.; WALTON, J.S.; JONHSON, W.H. The effect of a single administration of cephalixin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometrits. *Theriogenology*, v. 63, p. 818-830, 2005.
- LEWIS, G.S. Steroidal regulation of immune defenses. *Animal Reproduction Science*, v. 82, p. 281-294, 2004.
- MARQUES JÚNIOR, A.P.; MARTINS, T.M.; BORGES, Á.B. Abordagem diagnóstica e de tratamento da infecção uterina em vacas. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v. 35, n. 2, p. 293-298, 2011.
- NORELL, R.J.; PACKHAM, J.H. Antibiotic residues in milk following intrauterine therapy with oxytetracycline. *Journal of Dairy Science*, v.75, p.158, 1992.
- SHELDON, I.M.; WILLIAMS, E.J.; MILLER, A.N.A.; NASH, D.M.; HERATH, S. Uterine diseases in cattle after parturition. *Veterinary Journal*, v.176, p.115-121, 2008.
- WILLIAMS, E.J.; FISHER, D.P.; PFEIFFER, D.U.; ENGLAND, G.C.W.; NOAKES, D.E.; DOBSON, H.; SHELDON, I.M. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, v. 63, p.102-117, 2005.